

**FOIE – VOIES BILIAIRES****Comment rechercher la NASH chez les patients porteurs d'un foie gras non alcoolique*****How to detect NASH in patients with a non-alcoholic fatty liver***

Sylvain Béorchia<sup>1</sup>, Patrick Delasalle<sup>2</sup>, Corinne Bonny<sup>3</sup>, Bertrand Hanslik<sup>4</sup>

1. Clinique de la Sauvegarde, 25, avenue des Sources, F-69009 Lyon

2. Clinique du Palais, 25, avenue Chiris, F-06430 Grasse

3. Clinique de la Chataigneraie, 59, rue de la Chataigneraie, F-63110 Beaumont

4. 673, Chemin de Moularès, F-34070 Montpellier

s.beorchia@wanadoo.fr

**Résumé**

La courbe ascendante de l'obésité dans la population occidentale a fait émerger une nouvelle maladie hépatique, la stéatohépatite non alcoolique ou NASH des anglo-saxons. Cette brève revue rapporte les éléments les plus significatifs concernant le diagnostic et les grands principes de son traitement.

La biologie, les marqueurs biologiques de fibrose hépatique, l'imagerie et le Fibroscan<sup>®</sup> offrent de nouvelles perspectives pour différencier la banale stéatose de la stéatohépatite dont l'évolution fibrosante est rappelée. La ponction biopsie hépatique reste encore incontournable lorsqu'il existe une discordance entre les tests et en cas de forme avancée. Elle permet alors d'intensifier le traitement médical jouant sur l'insulino-résistance et les agents antifibrosants.

**Mots-clés**

Stéatose ; Stéatohépatite ; NASH ; Insulino-résistance ; Marqueurs biologiques de la fibrose hépatique ; Fibroscan<sup>®</sup> ; Ponction biopsie hépatique

**Abstract**

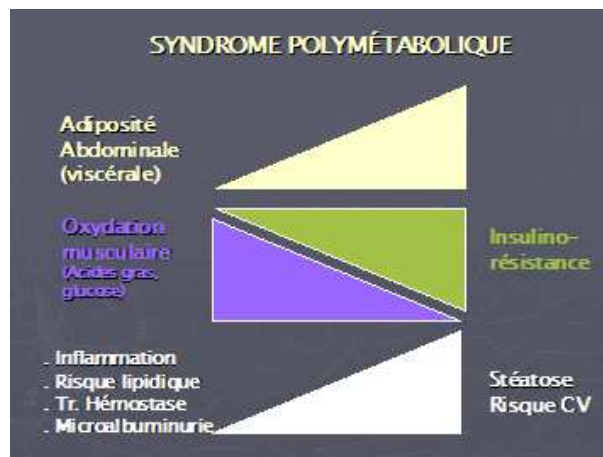
The rising curve of obesity in the Western population has induced a new liver disease, nonalcoholic steatohepatitis. This short review reports the most significant elements regarding its diagnosis and the main principles of the treatment.

Biology, biomarkers of hepatic fibrosis, imaging and Fibroscan<sup>®</sup> have opened new perspectives to differentiate common steatosis from steatohepatitis potentially contributing to the development of fibrosis. Liver puncture biopsy remains inevitable if a discrepancy arises between the tests and in the case of an advanced stage. It thus allows for intensifying the medical treatment combining insulin-sensitizing agents and antifibrotic therapy.

## Keywords

Steatosis; Steatohepatitis; NASH, Insulin resistance; Biomarkers of hepatic fibrosis; Fibroscan®; Liver puncture biopsy

A l'instar des USA, la France connaît une augmentation de l'obésité : 31,9 % des adultes en surpoids, 14,5 % des adultes sont obèses et 0,8 % des sujets ont un IMC > 40 (enquête Obépi 2009).



*D'après J. Bringer*

Parmi cette population d'obèses, la biologie met souvent en évidence des anomalies du bilan hépatique qui sont à l'origine d'une batterie croissante d'examens à visée étiologique et pronostique. L'arrivée d'examens non remboursés explorant la fibrose, comme les marqueurs biologiques et le Fibroscan®, changent notre attitude vis-à-vis de patients de plus en plus réticents à accepter une PBH pour confirmer le diagnostic et l'éventuelle gravité du Foie Gras Non Alcoolique (FGNA), correspondant à la NAFLD des anglo-saxons. Celle-ci est, en effet, responsable d'une maladie hépatique, qui représente la troisième cause de mortalité dans une cohorte suédoise de 256 patients suivis durant 28 ans [1].

L'histoire naturelle de ces stéatopathies est maintenant mieux connue : si la stéatose macro-vésiculaire pure a un excellent pronostic, l'inflammation et la fibrose qui caractérisent la NASH entraînent 15 % de cirrhose avec ses propres complications, dont le CHC dans 2 à 11 % des cas [2,3]. Il faut se rappeler que la mortalité cardio-vasculaire est 20 fois plus importante chez ces patients et qu'elle conditionne le pronostic vital [4].

Il importe donc de faire, d'abord le diagnostic d'hépatopathie liée à la surcharge pondérale ou au syndrome métabolique (Tableau 1) avec son corollaire, le syndrome d'insulino-résistance (IR). Il faut ensuite déterminer la présence ou non d'une NASH ainsi que l'importance de la fibrose sous-jacente afin de les traiter le plus efficacement possible avant l'apparition, souvent insidieuse, d'une cirrhose métabolique [5].

**Tableau 1. Eléments du diagnostic du syndrome métabolique (IDF, 2006)**

<b>Obésité centrale</b>	Tour de taille Européen : H $\geq$ 94 cm, F $\geq$ 80 cm Asiatique : H $\geq$ 90 cm, F $\geq$ 80 cm Etatsunien : H $\geq$ 102 cm, F $\geq$ 88 cm
<b>au moins 2 des critères suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hypo HDL-cholestérol</li> </ul> HTA Hyperglycémie	$\geq$ 1,7 mM (1,5 g/l)* H $<$ 1,03 mM (0,4 g/l)* F $<$ 1,29 mM (0,5 g/l)* Systolique $\geq$ 85 mmHg* ou Diastolique $\geq$ 85 mmHg* $\geq$ 5,6 mM (1 g/l)**

\*ou traitement spécifique \*\*ou diabète type 2 connu

## Les tests biologiques

Les circonstances cliniques qui sont à l'origine de leur prescription sont généralement assez pauvres avec des douleurs de l'HCD, une dyspepsie, une asthénie ou une hépatomégalie. On n'oubliera pas la mesure du tour de taille, examen simple et fiable pour authentifier une obésité abdominale.

Au plan biologique, on note habituellement une augmentation de l'activité des amino-transférases aux alentours de deux à trois fois la limite supérieure de la normale avec une concentration d'ALAT supérieure à celle de l'ASAT. L'activité de la GGT sérique est fréquemment augmentée. L'activité des phosphatases alcalines et la bilirubinémie sont souvent normales. Il existe aussi parfois une hyperglycémie, une intolérance au glucose ou une hyperferritinémie. La ferritinémie peut être modérément élevée, dans 20 à 50 % des cas, évoquant alors son origine dysmétabolique, sachant que la saturation de la transferrine est également augmentée de façon modérée, dans 5 à 10 % [6].

La présence d'auto-anticorps, notamment les AAN, à titre faible peut faussement orienter le diagnostic vers une hépatite auto-immune. Enfin, l'hémogramme est normal, la baisse des plaquettes augmente la suspicion de fibrose sévère, une macrocytose franche celle d'une maladie alcoolique associée. La négativité des marqueurs viraux B et C, la normalité du dosage des alpha-1globulines viennent compléter la batterie d'examens standards habituellement demandés.

L'exploration de l'IR bénéficie maintenant du HOMA test (*homeostasis model assessment*) : insulínémie (U/ml) x glycémie (mmol/l) / 22,5 [7]. Ce dernier reste le plus facile à calculer et une valeur supérieure à 3 est un argument biologique important pour étayer une IR, notamment chez les patients présentant une faible surcharge pondérale.

Ces dernières années ont vu l'explosion de nouveaux marqueurs biologiques explorant la fibrose et la cirrhose dans les hépatites virales C et les autres hépatopathies. Ils sont importants, car la normalité de la biologie standard n'élimine pas des lésions de fibrose hépatique [8].

L'acide hyaluronique a été le marqueur le plus anciennement employé, mais son utilisation isolée n'est pas spécifique de la gravité d'une stéatopathie.

L'HAS a fait récemment une synthèse réactualisée qui permet de retenir le Fibrotest ou le Fibromètre parmi les multiples tests de fibrose réalisables dans les hépatites chroniques C. Leur validation dans les stéatopathies, soumise aux difficultés de standardisation des dosages

biologiques, ne repose pas sur des données exhaustives et indépendantes suffisantes pour en faire une recommandation officielle.

### Que peut-on néanmoins en retenir pour notre pratique quotidienne ?

Le Fibrotest [9] est performant pour des valeurs inférieures à 0,30 (VPN 90 % et VPP 77 %) et supérieures à 0,70 VPN 98 % et 73 %), tandis que le Fibromètre S [10], comparé avec succès au score d'Angulo [11], donne une performance de 91 % pour une fibrose significative avec une exactitude de 88,5 % concernant le score Metavir. La place de l'Hepascore, que l'on peut calculer gratuitement, mérite d'être signalée comme un test performant dans cette pathologie [12].

Les résultats numériques de ces tests qualitatifs sanguins ne sont pas bien corrélés entre eux. Il n'y a pas de parallélisme entre les tests et les équivalents F Métavir sont donnés à titre indicatif dans un compteur, alors que l'on connaît les réserves d'échantillonnage et de variabilité inter-observateurs dans le calcul de la fibrose histologique [11,13].

Les biologistes insistent sur l'utilité de réaliser une CRP, une électrophorèse des protéines et une créatinémie pour éviter les erreurs d'interprétation des tests, liées à un possible syndrome inflammatoire ou à une insuffisance rénale. Le clinicien doit donc impérativement interpréter finement les résultats obtenus en fonction du contexte clinico-biologique avant de prendre une décision thérapeutique.

Le Tableau 2 résume, par ailleurs, les principales étiologies suspectées par la clinique et les examens biologiques [6].

**Tableau 2. Etiologie des Stéatoses et NASH**

<b>Causes métaboliques et nutritionnelles</b>	
Principales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obésité 70-75 %</li> <li>- Diabète 40-50 %</li> <li>- Hypertriglycéridémie 40-50 %</li> </ul>
Autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dénutrition prolongée</li> <li>- Alimentation parentérale</li> <li>- Courts circuits digestifs</li> <li>- Gastropastie pour obésité morbide</li> <li>- Résection étendue du grêle</li> </ul>
<b>Causes non métaboliques</b>	
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticoïdes, Méthotrexate, sparginase</li> <li>- Tamoxifène, amiodarone, perhexiline, nifédipine</li> <li>- Diltiazem, chloroquine, hycanthone</li> </ul>
Agents toxiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Huiles toxiques</li> <li>- Diméthylformamide</li> </ul>
Divers	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lipodystrophie des membres</li> <li>- a-bêta lypoprotéïnémie</li> <li>- Maladie de Weber Christian</li> <li>- Diverticulose avec pullulation microbienne</li> </ul>

D'après A. Pariente

### L'imagerie hépatique

L'échographie hépatique fait partie des examens de débrouillage de toute hépatopathie. La mise en évidence d'une hyperéchogénicité oriente le praticien vers le diagnostic de stéatose ou de fibrose,

malgré les réserves de sa sensibilité, car elle n'est que de 55 % lorsque la stéatose est faible (au seuil de 20 %). Elle reste opérateur dépendante, mais bien corrélée à l'IR. Le recours au scanner multi-barrette ou à l'IRM avec soustraction de graisse ne doit pas être indiqué pour faire le diagnostic de stéatose, en dehors de cas particuliers, notamment l'analyse d'image focale surajoutée ou la confirmation d'un îlot de foie sain dans un parenchyme stéatosique.

Ces examens morphologiques ont une médiocre sensibilité pour distinguer la NASH d'une banale stéatose.

## Le Fibroscan®

Si l'HAS a confirmé l'intérêt de l'élastométrie dans les hépatites chroniques C, l'emploi de cet appareil a fait l'objet d'une méta-analyse dans les stéatopathies [14]. Il se heurte à un double problème :

- le premier concerne la réalisation proprement dite de l'examen qui est un échec dans 15 % des cas (épaisseur grasseuse de l'espace intercostal) et l'on attend beaucoup de la nouvelle sonde d'Echosens qui est maintenant disponible [15] ;
- le deuxième concerne la notion de seuil pathologique pour faire le diagnostic de fibrose sévère ou de cirrhose. L'analyse d'une population témoin a fourni des chiffres normaux autour de 5,5 kPa, tandis que le cut off de cirrhose débutante varie notablement selon l'étiologie de 10,3 kPa pour le VHB à 17,3 kPa pour les maladies cholestatiques. L'importance de l'infiltration grasseuse du foie avait déjà été évoquée pour relativiser à la baisse, les chiffres clés de la fibrose dans la pathologie métabolique, tandis qu'une élévation importante des transaminases est désormais bien connue pour majorer à la hausse les chiffres obtenus. Les dernières études avancent une élasticité médiane au seuil de 5,9 kPa pour parler de fibrose débutante et de 11,5 kPa pour la cirrhose [16-19].

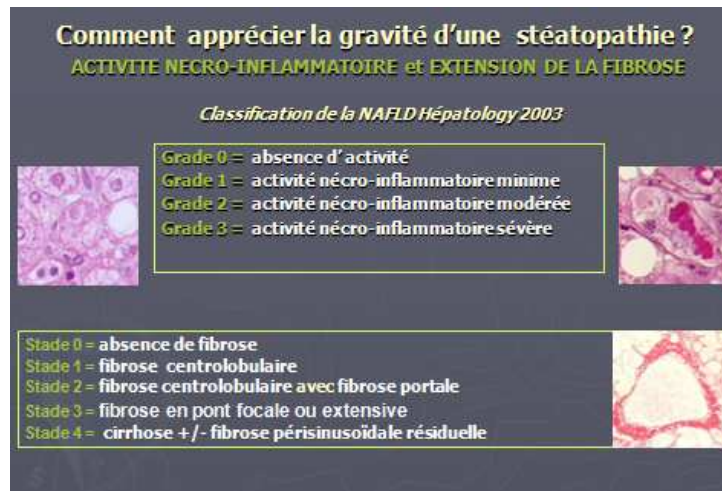


Ecran de lecture lors d'une mesure d'élasticité au Fibroscan

## La PBH

Les lésions élémentaires sont représentées par stéatose macro-vacuolaire, inflammation lobulaire et/ou portale, nécrose ou hépatocytaire, fibrose centro-lobulaire, périsinusoïdale, portale ou

extensive, prolifération néoductulaire, sont les mêmes que dans la maladie alcoolique du foie [20]. Ces lésions prédominent souvent dans la zone centro-lobulaire et sont souvent réparties de façon inhomogène dans le foie. La reproductibilité des lésions dépend des pathologistes. La classification METAVIR, avec un taux de discordance de 70 % pour les F2/F3 n'a pas été validée dans le FGNA [21]. En France, la classification de Kleiner [22] est peu utilisée et les anatomopathologistes s'inspirent souvent de celle de la NAFLD [23] ci-dessous.



L'histologie hépatique demeure néanmoins un juge de paix et un examen irremplaçable pour retrouver les lésions élémentaires caractéristiques des stéatopathies non alcooliques et confirmer une NASH. Son indication a été validée lorsque l'examen clinico-biologique évoque une cirrhose ou lorsque la correction des facteurs de risque (diabète, HTA, hyperlipémie) n'apporte pas d'amélioration. Elle permet également d'éliminer les causes associées ou intriquées, notamment médicamenteuses. Elle reste souvent indispensable pour l'association FGNA et VHC/VHB.

## Que faire en pratique ?

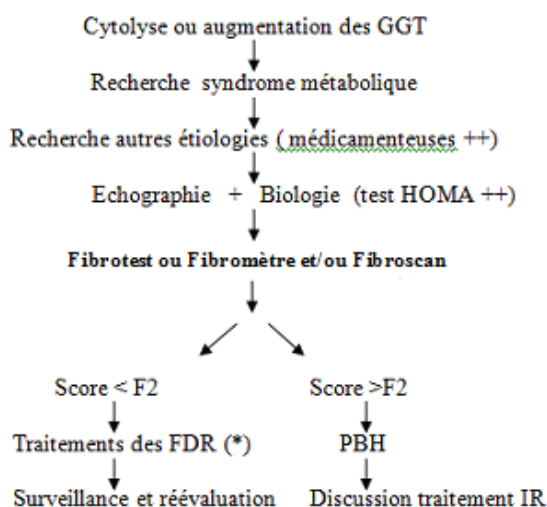
Dans un contexte scientifique très évolutif, l'HAS n'a pu déterminer avec la précision attendue par les cliniciens, une démarche diagnostique dans le FGNA. Le bon sens recommande de réaliser, outre une échographie et les examens biologiques hépatiques habituels, un test non invasif de fibrose en fonction des disponibilités locales (Fibrotest ou fibromètre S, Fibroscan®). Lorsque celui-ci concorde avec la clinique et ne montre pas de fibrose significative, il ne paraît pas utile d'en réaliser un second qui sera naturellement complémentaire du premier [11,14]. En cas de discordance, ce deuxième examen permettra de statuer sur le degré de la stéatopathie fibrosante ou de recourir à l'histologie hépatique.

L'option de sécurité consiste à faire d'emblée un test biologique et un Fibroscan®, mais expose à un surcoût important, supporté par le patient en secteur libéral.

Le schéma 1 propose une attitude pratique qui n'est pas encore scientifiquement validée. Il est important de faire un diagnostic de fibrose sévère qui modifie la prise en charge des patients, en particulier pour le dépistage des complications de la cirrhose et notamment le CHC.



Schéma 1 : Conduite à tenir lors d'un FGNA



(\*) FDR : facteurs de risque de fibrose avancée : âge, ASAT/ALAT, obésité, DNID, HTA, HTG

La prise en charge ultérieure nécessite une approche clinique pluridisciplinaire, rapprochant les hépatogastroentérologues des nutritionnistes, cardiologues et, en cas d'obésité morbide, des chirurgiens bariatriques [7]. Elle implique en effet, un abord interniste de patients dont la prise en charge diététique est primordiale [25], mais peut s'avérer difficile en l'absence de stratégies médicamenteuses validées par des études contrôlées [12,26].

Le Tableau 3 résume les grands principes du traitement, sachant que la place des médicaments traitant l'IR (metformine et glitazones) n'est pas encore clairement définie en dehors du diabète [26,27]. L'AUDC, prescrit aux doses habituelles, n'a pas d'indication validée par l'HAS. Le recours à la Vitamine E reste une alternative séduisante nécessitant des études ultérieures [28].

**Tableau 3. Les grands principes du traitement**

<b>Les mesures hygiéno-diététiques :</b>  Les résultats de la prise en charge médicale sont positifs avec une réduction pondérale de 5 % à 10 % du poids du corps initial en 6 mois	- exercice physique régulier : 60 mn marche 5/7 jrs - régime hypocalorique/glucidique progressif (< 1,6 kg/sem) - pas ou peu d'alcool et de télévision - intérêt des interventions brèves +++
Ne pas recourir à l'Orlistat et la sibutramine peu efficaces sur le SM	
Corriger le diabète, l'HTA, l'hyperlipidémie +++	
Travailler en équipe avec :	- un endocrinologue / nutritionniste - un cardiologue
Discuter la chirurgie bariatrique si échec de l'approche médicale	Si obésité morbide IMC > 35 + Co-morbidités ou IMC > 40

*Les auteurs remercient pour leurs conseils les Docteurs S. Rode, Y. Matussi re et V. Frering, consultants   la clinique de la Sauvegarde.*

## R f rences

1. S derberg C, St l P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hultcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
2. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-55.
3. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
4. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
6. Pariente A. Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:413-24.
7. Diaz E, Crombe V, Hollebecque A, Boubchir R, Calla e R, Demol B, Catala P, Vandamme H, Manolache O, Cassagnou M, Plane C : Pr valence de la st ato-h patite non alcoolique (NASH) chez des patients ob ses  ligibles pour une chirurgie bariatrique et cor r lation avec l'indice d'insulino-r sistance (HOMA-IR). Journ es Francophones de Pathologie digestive, 8-12 mars 2008.
8. Francazi AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreolotti M, Colli A, Vanni E, Bertelli C et al. Risk of severe liver disease in non alcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insuline resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792-8.
9. Ratz u V, Poynard T. [Nonalcoholic fatty liver disease: 30 years research changed NASH]. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(8-9):850-54.
10. Cales P et al. Diagnosis of different liver fibrosis characteristics by blood tests in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2010;30:1346-54.
11. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
12. Lewis JR, Mohanty SR. Non Alcool Fatty liver Disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010;55:560-78.
13. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-60.
14. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. "Meta-analysis: Natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity". *Annals of Medicine*, November 2, 2010 (In press)
15. De Ledinghen V, Fournier C, Foucher J, Miette V, Vergniol J, Rigalleau V, et al. New Fibroscan probe for obese patients: a pilot study of feasibility and performances in patients with BMI W >30 kg/m . *J Hepatol* 2009;50(Suppl1):S359.
16. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al . Diagnosis of Fibrosis and Cirrhosis Using Liver Stiffness Measurement in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2010;51:454-62.
17. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Tamano M, Hiriishi H, Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330-1.
18. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.



19. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-97.
20. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, Weston SR, Pabst MS, Aouizerat BE, Bass NM. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44:874-80.
21. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906.
22. Kleiner E, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological Scoring System for Nonalcoholic fatty Liver Disease. *Hepatology* 2005;41(6):1313-21.
23. Brunt EM. Pathologist's point of view: grading and staging the histologic lesions of nonalcoholic steatohepatitis. Do they tell us about the future? In: Tozun N, Avsar E, eds. *Non Alcoholic Fatty Liver Disease - EASL 2003 President's Premeeting Syllabus*. 2003:41-56.
24. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver International* 2009;29(10):1507-15.
25. Bray GA. The missing link - Lose weight, live longer. *N Engl J Med* 2007; 357:818-9.
26. Bonny C, Kohler F, Hanslik B. Etude de pratiques dans la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) auprès des hépato-gastroentérologues libéraux (HGEL) : PRALINA Poster JFHOD 2010.
27. Ratziu V, Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13:667-88.
28. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, Vitamine E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *JEJM* 2010;363:1185-8.